



Alergija na cjepivo – izgovor za necijepljenje?

Vaccine allergy – excuse for not vaccinating?

Ivana Jerković¹, Mirjana Turkalj^{1,2,3}

¹ Dječja bolnica Srebrnjak, Zagreb

² Hrvatsko katoličko sveučilište, Zagreb

³ Medicinski fakultet sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera, Osijek

Ključne riječi

ALERGIJA; CJEPLJENJE; ANAFILAKSIJA;
KOMPONENTE CJEPIVA; REAKCIJA NA CJEPIVO

Keywords

ALLERGY; VACCINATION; ANAPHYLAXIS;
VACCINE COMPONENTS; VACCINE REACTION

SAŽETAK. Cijepljenje je važna javnozdravstvena mjera koja pomaže u smanjenju širenja zaraznih bolesti i štiti zdravlje pojedinca i zajednice. Iako se na gotovo svako cjepivo može javiti alergijska reakcija, one su u praksi rijetke, a posebno su rijetke na antigene aktivnih komponenti cjepiva. Neželjene reakcije, koje mogu biti alerijske i nealer-gijske te IgE i ne-IgE posredovane, češće se javljaju na druge komponente cjepiva, kao što su proteini jaja, želatina, antibiotici, aditivi. Povezanost cjepiva sa sistemskim alergijskim reakcijama vrlo je rijetka, dok su lokalne reakcije češće. Djecu sa sumnjom na alergijsku reakciju nakon cijepljenja potrebno je uputiti na testiranje alergologu. Sumnja na alergiju na cijepljenje ne smije biti izgovor za necijepljenje djece. Oni koji imaju negativne kožne testove i neuvjerljivu anamnezu mogu se ponovno cijepiti, dok se djeca s uvjerljivom anamnezom i pozitivnim kožnim testom na neku od komponenti cjepiva mogu cijepiti zamjenskim cjepivom ili primjenom postupno rastu-ćih doza cjepiva. U ovom pregledu prikazat ćemo vrste neželjenih reakcija koje se mogu pojaviti nakon cijepljenja, najčešće komponente cjepiva koje mogu biti odgovorne za te reakcije te postupke kod sumnje na alergijsku reak-ciju na pojedina cjepiva. Bolje razumijevanje alergijskih reakcija na komponente cjepiva može pomoći u razbijanju predrasuda i nepotrebnih strahova od cijepljenja te u poboljšanju postotka procijepljenosti.

SUMMARY. Vaccination is an important public health measure that helps reduce the spread of infectious diseases and protects individual and community health. Even if an allergic reaction can occur to almost every vaccine, they are rare in practice, and especially rare to the active components of the vaccine. Adverse reactions, which can be allergic and non-allergic, IgE and non-IgE mediated, occur more often to some vaccine components, such as egg proteins, gelatin, antibiotics, additives. The association of vaccine components with systemic allergic reactions is very rare, while local reactions are more common. Children suspected of having an allergic reaction after vaccination should be referred to an allergist for testing. Suspicion to vaccine allergy should not be an excuse for not vaccinating children. Those with negative skin tests to vaccine components and an inconclusive history can be revaccinated, while children with a convincing history and a positive skin test for one of the components of the vaccine can be vaccinated with a replacement vaccine or using gradually increasing doses. In this review, we will present the types of adverse reactions that can occur after vaccination, the most common components of the vaccine that can be responsible for these reactions, and an approach to children with suspected allergic reactions to vaccines. A better understanding of allergic reactions to vaccine components can help break down prejudices and unnecessary fears about vaccination and improve vaccination rates.

Cijepljenje je najvažnija javnozdravstvena interven-cija u prošlom stoljeću, koja je vrlo učinkovito smanji-la poboljšanje i umiranje od nekih zaraznih bolesti, posebno u dječjoj populaciji.¹ Cijepljenje predškolske i školske djece i ostalih definiranih skupina provodi se na teme-lju Zakona o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti i Pravilnika o načinu provođenja imunizacije, seropro-filakse i kemoprofilakse protiv zaraznih bolesti (NN 103/13).^{2,3} U zadnjem kalendaru obveznog cijepljenja rutinski se u definiranim intervalima provodi imuni-zacija protiv jedanaest zaraznih bolesti. Nedvojbeno je da korist od cijepljenja daleko premašuje rizike, odno-sno neželjene reakcije povezane s cijepljenjem, uklju-čujući alergijske reakcije.

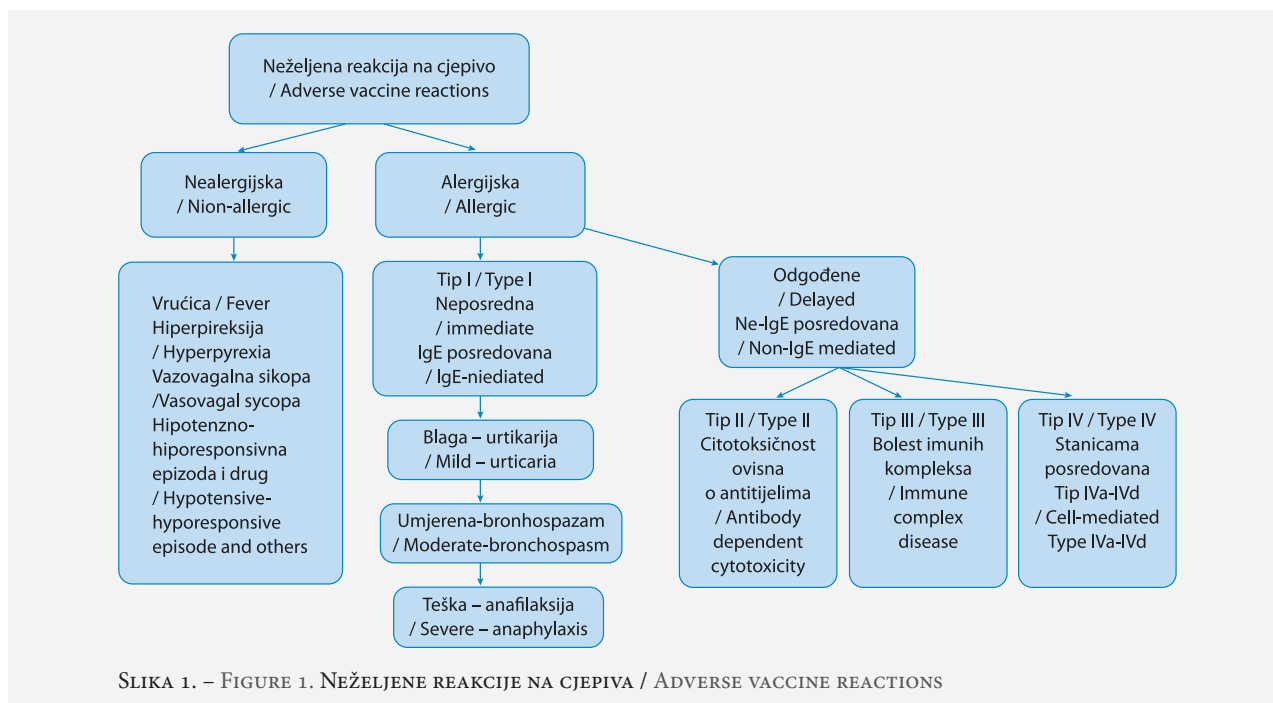
Raspon alergijskih reakcija kreće se od 1 na 50.000 do 1 na 1.000.000 doza. Najozbiljnija reakcija je anafilaksija,

koja je rijetka, ali se može pojaviti s učestalošću od 1 na 100.000 do 1 na 1.000.000 doza, kod uobičajenih cjepi-va.⁴ Unatoč niskoj učestalosti teških alergijskih reakcija povezanih s cjepivom, sve veća prevalencija drugih aler-gijskih bolesti dovela je do sve veće zabrinutosti o mo-gućnosti razvoja alergijskih reakcija nakon cijepljenja.

Alergijske reakcije na cjepiva karakterizirane su imunološkim odgovorom na jednu ili više kompen-enti cjepiva, za razliku od drugih reakcija koje se javljaju nakon cijepljenja, kao što su anksioznost, vazovagalni odgovor ili lokalne reakcije na mjestu primjene cjepi-va.⁵ Alergijske reakcije mogu potaknuti antigeni cjepi-

✉ Adresa za dopisivanje:

Ivana Jerković, dr. med., Dječja bolnica Srebrnjak, Srebrnjak 100, 10000 Zagreb,
e-pošta: jerkovic.iv@gmail.com



va, medij koji se koristi u proizvodnji cjepiva, konzervansi ili stabilizatori. Simptomi alergijskih reakcija mogu varirati od blagih kožnih simptoma (npr. crvenilo i svrbež) do težih multisistemskih reakcija (anafilaksija) koji zahvaćaju kožu, gastrointestinalni, dišni i kardiovaskularni sustav. Strah od alergijskih reakcija može doprinijeti smanjenju procijepljenosti, što može ugroziti kontrolu širenja zaraznih bolesti.⁶

Nakon cijepjenja mogu se javiti alergijske i nealergijske reakcije. Naime, Svjetska alergološka organizacija (engl. *World Allergy Organisation*, WAO) preporučila je podjelu imunoloških reakcija na lijekove (uključujući i cjepiva) na temelju vremena pojave simptoma⁷, na rane ili neposredne i odgođene ili kasne. Rane ili reakcije posredovane imunoglobulinom E (IgE) ili imunološke reakcije tipa I koje nose rizik od anafilaksije opasne po život, ako je pacijent ponovno izložen istom trigeru (slika 1). Te se reakcije javljaju nakon nekoliko minuta, a obično unutar jednog sata od izlaganja trigeru. Rane ili neposredne reakcije javljaju se u roku od nekoliko minuta do jednog sata nakon cijepjenja i najčešće su posredovane IgE protutijelima. Odgođene ili kasne reakcije mogu se pojaviti nekoliko sati do nekoliko dana nakon cijepjenja. Ove reakcije rijetko su posredovane IgE protutijelima.

Alergijske reakcije na cjepiva

Alergijske reakcije na cjepiva mogu varirati po težini i mogu uključivati samo nekoliko simptoma ili više organskih sustava. Simptomi i znakovi alergijske reakcije na cjepiva uključuju respiratorne simptome, gastrointestinalne simptome i kožne promjene kao što su

urtikarija i/ili angioedem.⁸ Simptomi alergijske reakcije na cjepivo mogu se pojaviti pojedinačno ili u kombinaciji i obično se javljaju u roku od nekoliko minuta do četiri sata nakon cijepjenja. Djeca s blagim alergijskim reakcijama na cjepiva mogu osjetiti oticanje i svrbež na mjestu ubrizgavanja, konjunktivitis ili curenje nosa ili pojavu pojedinačnih urtika. Osobe s umjerenim alergijskim reakcijama mogu doživjeti bronhokonstrikciju ili generaliziranu urtikariju s angioedemom. Teške alergijske reakcije na cjepiva su rijetke, ali mogu biti opasne po život anafilaktične reakcije i zahtijevati hospitalizaciju.⁹

Anafilaksija je teška, po život opasna alergijska reakcija koja može zahvatiti više organskih sustava. Učestalost anafilaksije nakon cijepjenja rijetka je; prema nekim studijama kreće se u rasponu od 0,3 do 2,1 na milijun doza cjepiva.^{10,11} Može se manifestirati kožnim reakcijama te simptomima od strane respiratornog, gastrointestinalnog i kardiovaskularnog sustava.

Neposredne alergijske reakcije na cjepiva uzrokovane su prisutnošću alergen-specifičnog imunoglobulina E (IgE).

Kasne alergijske reakcije mogu se manifestirati makulo-papuloznim osipom (tip IV), simptomima artralgijske i artritisa (tip III), Henoch-Schonleinovom purpustom (tip II i tip III), simptomima serumske bolesti (tip III), razvojem tvrdih čvorica (tip IV) na mjestu ubrizgavanja, što može uključivati nespecifičnu upalu ili reakciju izazvanu pomoćnom tvari, kao što je aluminij. Angioedem i urtikarija mogu biti simptomi ranih i kasnih alergijskih reakcija na komponente cjepiva.

Nealergijske reakcije na cjepiva

Cjepiva se mogu povezati s razvojem bilo kojega neželjenog medicinskog događaja koji se javlja u vezi s upotrebom lijeka, bez obzira na to je li događaj povezan s lijekom. Takve pojave se nazivaju štetnim događajima i mogu se manifestirati kao lokalne ili sustavne reakcije te mogu biti imunološki ili neimunološki posredovane. Lokalne nealergijske reakcije, kao što su otekline i eritem na mjestu ubrizgavanja, česte su i mogu se pojaviti satima ili danima nakon cijepjenja.^{12,13} Sistemske nealergijske reakcije, uključujući vrućicu i vazovagalne reakcije, također se mogu pojaviti nakon cijepjenja. Vazovagalne reakcije karakteriziraju simptomi kao što su hipotenzija, blijeda koža, znojenje, slabost, bradikardija, povraćanje i gubitak svijesti.^{14,8} Važno je točno razlikovati sistemsku vazovagalnu reakciju od anafilaksije kako bi se provelo odgovarajuće liječenje. Ove reakcije nisu kontraindikacija za docjepljivanje.

Alergijske reakcije na sastojke cjepiva

Alergije na pomoćne tvari cjepiva, kao što su adjuvansi, stabilizatori, konzervansi, emulgatori, komponente pakiranja, rezidualni antibiotici, materijali stanične kulture i inaktivirajući sastojci, primarni su uzročnici neposrednih alergijskih reakcija tijekom cijepjenja (tablica 1).¹⁵

Želatina

Želatina je životinjski protein koji se široko koristi u hrani i lijekovima. Želatina govedeg ili svinjskog podrijetla dodaje se za živa i inaktivirana cjepiva kao stabilizator. Identificirana je kao uzrok mnogih anafilaktičkih reakcija na cjepiva protiv ospice, zaušnjaka, ru-beole (MMR), vodenih kozica i gripe.^{16,17} Pacijenti koji dožive anafilaksiju zbog MMR cjepiva također mogu biti senzibilizirani na želatinu prisutnu u cjepivu protiv difterije – tetanusa – acelularnog pertusisa (DTaP).¹⁸

Djecu s alergijskim reakcijama na želatinu treba pregledati alergolog prije nego što prime cjepiva koja sadrže želatinu. Ako u anamnezi postoji alergijska reakcija neposrednog tipa na želatinu, što je potvrđeno kožnim testovima ili testovima specifičnih IgE antitijela, savjetuje se testirati takvu djecu na cjepiva koja sadrže želatinu prije primjene. Ako su kožni testovi cjepiva negativni, cjepivo se može primijeniti na uobičajen način uz promatranje djeteta najmanje 30 minuta nakon primjene cjepiva. Ako su kožni testovi cjepiva pozitivni, cjepivo se može primijeniti u postupno rastućim dozama uz promatranje i medicinski nadzor.¹⁹

Kako ta cjepiva više ne sadrže želatinu, nema prijavljenih ozbiljnih alergijskih reakcija.

Jaje

Proteini jaja prisutni su u nekim cjepivima protiv gripe, MMR-a, bjesnoće i žute groznice. Koncentracija

TABLICA 1. KOMPONENTE CJEPIVA KOJE MOGU UZROKOVATI ALERGIJSKU REAKCIJU NA CJEPIVA

TABLE 1. VACCINE COMPONENTS THAT CAN CAUSE AN ALLERGIC REACTION TO VACCINES

Komponenta Component	Cjepivo Vaccine	Alergijska reakcija Allergic reaction
Protein jaja (ovomukoid) / Egg protein (ovomucoid)	MMR, gripa, žuta groznica, bjesnoća / MMR, influenza, yellow fever, rabies	Anafilaksija / Anaphylaxis
Protein mlijeka (kazein) / Milk protein (casein)	DTaP, Hib	Anafilaksija / Anaphylaxis
Želatina / Gelatin	MMR, vodene kozice, gripa / MMR, varicella, influenza	Anafilaksija, urtikarija, lokalna reakcija / Anaphylaxis, urticaria, local reaction
Timerosal	Gripa / Influenza	Lokalna reakcija / Local reaction
Aluminij / Aliminum	DTaP, Hib, hepatitis A/B, HPV, pneumokok / DTaP, Hib, hepatitis A/B, HPV, pneumococcal	Lokalna reakcija / Local reaction
Neomicin / Neomycin	Gripa, MMR, polio, DTaP, vodene kozice / Influenza, MMR, polio, DTaP, varicella	Anafilaksija / Anaphylaxis
Kvasac / Yeast	DTaP, hepatitis B, HPV, meningokok, pneumokok / DTaP, hepatitis B, HPV, meningococcal, pneumococcal	Anafilaksija / Anaphylaxis
Dekstran / Dexrean	MMR, rotavirus	Anafilaksija / Anaphylaxis
Polietilen glikol / Polyethylene glycol	COVID-19	Anafilaksija / Anaphylaxis

MMR – ospice, zaušnjaci, rubeola / measles, mumps, rubella; DtaP – difterija, tetanus, acelularni pertusis / diphtheria, tetanus, acellular pertussis; HPV – humani papilomavirus / human papillomavirus; Hib – *Haemophilus influenzae* tip b

ovalbumina obično je viša u cjepivima uzgojenim na embrioniranom kokošnjem jajetu (gripa, žuta groznica i bjesnoća), a niža za cjepiva uzgojena na fibroblastima pilećih embrija (MMR). Alergija na jaja česta je pojava kod djece, ali studije su pokazale da se cjepiva protiv gripe i MMR-a mogu sigurno primijeniti kod djece s alergijama na jaja.^{20,21} Djeca s blagim alergijama na jaja mogu primiti cjepivo protiv gripe i više ne moraju biti pod nadzorom 30 minuta nakon cijepjenja, budući da su teške alergijske reakcije na ta cjepiva rijetke.²² Međutim, osobe s teškim alergijama na jaja trebaju primiti cjepiva protiv gripe samo pod nadzorom liječnika. Danas se ta cjepiva smatraju sigurnima zbog vrlo niskih količina ovalbumina (0 – 1 ng/ml) i slabe korelacije između reakcija nakon cijepjenja i alergije na jaja. U cjepivima protiv žute groznice (YF) koncentracija ovalbumina je viša, stoga je kod pacijenata alergič-

nih na jaja potrebno provesti kožni *prick* test (1:10 i 1:1), a zatim intradermalni test (1:100) s YF cjepivom. Ako su rezultati kožnih testova negativni, cjepivo se može primijeniti na uobičajeni način. Ipak, djecu treba promatrati najmanje 30 minuta. Ako su rezultati kožnih testova pozitivni, cjepivo se može sigurno primijeniti u postupno rastućim dozama uz medicinski nadzor.²³

Mlijeko

Kazein, protein koji se nalazi u kravljem mlijeku, bio je povezan s anafilaksijom na cjepiva koja sadrže DTaP, kod malog broja djece s teškim alergijama na mlijeko.²⁴ Ova se cjepiva pripremaju korištenjem medija dobivenog iz proteina kravljeg mlijeka, a u tim se pripravcima nalazi kazein u tragovima te se savjetuje oprez pri primjeni docjepljivanja kod onih koji su jako osjetljivi na mlijeko.

Međutim, nema dokaza koji bi potvrdili da DTaP cjepiva pridonose razvoju alergijskih bolesti ili da je atopija kontraindikacija za ova cjepiva.²⁵

Konzervansi / adjuvansi

Timerosal, aluminij i fenoksietanol dodaju se nekim cjepivima kao konzervansi. Međutim, timerosal, koji sadrži živu, rijetko se koristi kao konzervans u cjepivima, a njegova uloga kao alergena ostaje nejasna. Studija procjene rizika nije pronašla dokaze o štetnosti izazvanoj timerosalom u cjepivima, osim za lokalne reakcije.²⁶ Čvorići na mjestu uboda s cjepivima koja sadrže aluminij rijetka su pojava.

Antibiotici

Antibiotici, uključujući neomicin, polimiksin B, gentamicin, tetraciklin i streptomycin, koriste se tijekom proizvodnog procesa izrade cjepiva za sprječavanje rasta bakterija ili gljivica. Iako je većina tih antibiotika uklonjena tijekom procesa pročišćavanja, količine u tragovima mogu biti prisutne u nekim cjepivima i uzrokovati alergijske reakcije u rasponu od blagih do teških, uključujući i anafilaksiju. Prijavljeno je da je osoba koja je primila MMR cjepivo koje sadrži neomicin doživjela anafilaksiju nedugo nakon cijepjenja.²⁷ Osim toga, prijavljen je jedan slučaj anafilaksije nakon uporabe kapi za oči koje sadrže polimiksin B, pomoćnu tvar koja se nalazi u DTaP-u i drugim cjepivima.²⁸

Lateks

Korištenje gume u čepovima bočica cjepiva ili štrcaljkama može uzrokovati alergijske reakcije kod osoba koje su alergične na lateks. Takve reakcije su rijetke i sporadične. Bočice s poklopcima od lateksa mogu predstavljati teoretski rizik za pacijente alergične na lateks, bilo kao rezultat kontakta tekuće otopine cjepiva s lateksom iz čepa ili prolaskom igle kroz čep i zadržavanjem alergena lateksa u igli ili na igli. Jedno

izvješće o anafilaktičkoj reakciji nakon cjepiva protiv hepatitisa B primijenjenog pacijentu s alergijom na lateks pripisano je gumi u čepu.²⁹ Pregledom >160.000 izvješća iz Sustava za prijavu nuspojava cjepiva (engl. *Vaccine Adverse Event Reporting System*, VAERS) pronađeno je samo 28 slučajeva mogućih alergijskih reakcija neposrednog tipa nakon primanja cjepiva iz bočice s čepom od lateksa.³⁰ Tada se primjenjuju preparati bez lateksa, a ako jedina dostupna opcija sadrži lateks, cjepivo se ipak može primijeniti i pacijent se mora promatrati najmanje 30 minuta nakon toga.

Kvasac

Relativno je malo prijavljenih slučajeva anafilaksije nakon cijepjenja kod osoba s poznatim alergijama na kvasac, a vezano za cjepiva protiv hepatitisa B i humanog papilomavirusa. Ako pacijent u anamnezi ima reakciju na pekarski ili pivski kvasac preporučuje se testiranje cjepivima koja sadrže kvasac prije primjene. Ako je rezultat kožnog testa cjepiva negativan, cjepivo se može primijeniti kao i obično, uz promatranje bolesnika najmanje 30 minuta. Ako je kožni test pozitivan, cjepivo se može primijeniti u postupno rastućim dozama, uz medicinski nadzor.

Dekstran

Dekstran je bio povezan s alergijskim reakcijama na MMR cjepivo koje se ranije koristilo u Italiji i Brazilu, a poslije je povučeno.³¹ Reakcije su bile povezane s stvaranjem IgG antitijela na dekstran, aktivacijom komplementa i otpuštanjem anafilatoksina. Dekstran se može naći sporadično u cjepivu protiv rotavirusa.

Polietilen glikol

Cjepiva *Pfizer-BioNTech BNT162B2* i *Moderna mRNA-1273* nanočestice su lipida koje sadrže glasničku ribonukleinsku kiselinu (mRNA) koja kodira protein šiljaka koronavirusa. Ova cjepiva sadrže polietilen glikol (PEG) 2000. Koristi se kao emulgator u raznim proizvodima, uključujući cjepiva, lijekove, kozmetiku i hranu. Postoje dokazi da osjetljivost na PEG može dovesti do anafilaksije posredovane IgE-om nakon primjene bioloških lijekova konjugiranih s PEG-om, a ozbiljne alergijske reakcije na PEG povezane su s već postojećim anti-PEG protutijelima izazvanim kućanskim proizvodima koji sadrže PEG. Potrebna su dodatna istraživanja, ali trenutno, kod pacijenata koji su reagirali na prvu dozu cjepiva, drugu dozu ne treba primijeniti. Kod ovih pacijenata potrebno je razjasniti sigurnost i točnost kožnog testiranja cjepivima protiv COVID-19 ili PEG-om.²²

Alergijske reakcije na cjepiva

Cjepivo protiv difterije, tetanusa i hripavca

Neposredne alergijske reakcije su rijetke, s procijenjenom incidencijom od 2 na 1.000.000 doza DtaP-a.¹⁰

Kazein, protein koji se nalazi u kravljem mlijeku, potencijalni je uzrok anafilaksije kod djece s teškim alergijama na mlijeko ili visokim razinama specifičnih IgE. Važno je napomenuti da su ti slučajevi rijetki i da većina djece s teškim alergijama na mlijeko može tolerirati ova cjepiva.

Cjepivo protiv gripe

Cjepivo protiv gripe može sadržavati vrlo niske koncentracije ovoalbumina jajeta (tablica 2). Inaktivirano cjepivo protiv gripe koje sadrži niske razine ovalbumina (<0,12 g/mL) može se sigurno primijeniti kod pacijenata s alergijom na jaja, uključujući one s teškim alergijskim reakcijama na proteine jajeta.³² Analizom 28 studija u kojima je bilo uključeno ukupno 4.315 ispitanika s alergijom na jaja, uključujući 656 s prethodnom anamnezom anafilaksije na jaja, nisu prijavljene ozbiljne nuspojave nakon cijepjenja protiv gripe.³³ Međutim, rizik je nešto veći nakon cijepjenja živim atenuiranim cjepivom, a prijavljene reakcije koje su nađene u 1,6% ispitanika bile su blage, samoograničavajuće, uključujući ispitanike s anamnezom anafilaksije na jaja.³⁴ Stoga se cjepivo protiv gripe može sigurno primijeniti kod djece s alergijom na jaja. Onima koji su imali anafilaksiju uzrokovanu alergijom na jaje preporuča se testiranje te kod negativnog nalaza primijeniti cjepivo uz praćenje, a kod pozitivnog nalaza, cijepiti postupno rastućim dozama uz nadzor medicinskog osoblja. Cjepiva protiv gripe, kao što su trovalentna i četverovalentna inaktivirana cjepiva protiv gripe, rekombinantna podjedinična cjepiva protiv gripe i živa atenuirana cjepiva protiv gripe smatraju se sigurnima za osobe s astmom, kako u odraslih tako i u djece starije od dvije godine.³⁵

TABLICA 2. UDIO PROTEINA JAJETA U CJEPIVU
TABLE 2. EGG PROTEIN CONTENT IN VACCINES

Cjepivo Vaccine	Podloga za uzgoj Grown in	Udio proteina jajeta Egg protein content
MMR cjepivo / MMR vaccine Measles, mumps, rubeola	Kulture stanica fibroblasta pilećeg embrija / Chick embryo fibroblast cell cultures	Pikogrami do nanogrami / Picograms to nanograms
Purificirano cjepivo protiv bjesnoće / Purified chick embryo rabies	Kulture stanica fibroblasta pilećeg embrija / Chick embryo fibroblast cell cultures	Pikogrami do nanogrami / Picograms to nanograms
Gripa (umrtvljena injicirana i živa atenuirana nazalna) / Influenza (killed injected and live attenuated nasal)	Ekstraembrionalna alantoisna tekućina pileta / Chick extra- embryonic allantoic fluid	<1 mikrograma / <1 microgram
Žuta groznica / Yellow fever	Pileći embriji / Chick embryos	Mikrogrami / Micrograms

Cjepivo protiv ospica, zaušnjaka i rubeole

Sadrži tragove ovalbumina i želatinu. Većina ranije opisanih anafilaktičkih reakcija na cjepivo protiv ospica, zaušnjaka i rubeole (MMR) javila se zbog alergije na želatinu³⁶, a ne zbog alergije na proteine jajeta. Dostupna cjepiva ne sadrže proteine jajeta ili ih sadrže u vrlo malim količinama te su sigurna i za cijepljenje djece s alergijom na proteine jajeta, uključujući i djecu koja su imala pozitivan kožni test na jaje.³⁷ Kako većina MMR cjepiva više ne sadrži niti želatinu, nema niti rizika za alergijsku reakciju kod djece alergične na želatinu.

Cjepivo protiv hepatitisa B

Cjepivo protiv hepatitisa B proizvodi se pomoću stanica kvasca. Stoga bi rezidualni antigeni *Saccharomyces cerevisiae* mogli biti prisutni u proizvodu. Incidencija anafilaksije manja je od 1 na 100.000 cijepjenja.³⁸

Cjepiva protiv pneumokoka i meningokoka

Nema kontraindikacija za primjenu cjepiva protiv pneumokoka kod djece s alergijama. Slučaj anafilaksije bio je povezan s netoksičnim konjugiranim proteinom diferije prisutnom u 13-valentnom konjugiranom cjepivu protiv pneumokoka. Incidencija anafilaksije od 1 na 1.000.000 primijenjenih doza na meningokokna polisaharidna ili polisaharid-protein konjugirana cjepiva smatra se iznimno rijetkom.³⁹ Najčešće reakcije javljaju se na toksoidi koji služe kao nosači.

Cjepiva protiv COVID-19

Najčešće korištena cjepiva protiv COVID-19 jesu cjepiva protiv adenovirusnog vektora COVID-19, *Oxford-AstraZeneca* i *Johnson & Johnson's Janssen* te mRNA *Pfizer-BioNTech BNT162B2* i *Moderna mRNA-1273*. Prema nekim studijama, većina anafilaktičkih reakcija dogodila se unutar 30 minuta od primanja cjepiva *Pfizer-BioNTech* i unutar 15 minuta od primanja cjepiva *Moderna*.⁴⁰ Rizični čimbenici za alergijsku reakciju jesu od ranije poznata alergija, alergija na pomoćne tvari cjepiva ili reakcije nakon prve doze cjepiva.

Neki pojedinci mogu imati alergijske reakcije na određene komponente cjepiva, poput polietilen glikola (PEG) ili polisorbata-80 (PS-80). Oba mRNA cjepiva protiv COVID-19 sadrže PEG 2000, a cjepiva protiv adenovirusnog vektora PS-80. U slučajevima kada djeca imaju alergijsku reakciju na te komponente ili na prvu dozu cjepiva, važno je razgovarati s liječnikom te donijeti odluku o testiranju i daljnjem cijepjenju. Preporučuje se da osobe koje su imale alergijsku reakciju nakon prve doze cjepiva, koje su alergične na navedene komponente cjepiva ili lijekove prime cjepivo *Janssen/Johnson & Johnson* i budu pod nadzorom 30 minuta.⁴¹ Potrebna su daljnja istraživanja vezana za kožna

testiranja na alergije na cjepivo ili PEG, kao i istraživanja o sigurnosti cijepjenja drugim cjepivima protiv COVID-19.

Češće su lokalne reakcije na mjestu uboda. Većina bolesnika s blagim reakcijama na prvu dozu imala je manju reakciju na drugu dozu cjepiva.

Pristup djeci s alergijom na cjepivo

U dijagnostici alergijskih reakcija na komponente cjepiva ključni su anamnestički podatci te detaljan opis reakcije i vrijeme pojave simptoma nakon primjene cjepiva, vrsta i sastav cjepiva uključujući sve njegove komponente, te podatci je li pacijent imao ranije reakcije na neki sastojak cjepiva, kao što su želatina, protein jajeta, lateks ili kvasac.⁴² Naime, procjena moguće alergije na cjepivo počinje utvrđivanjem jesu li simptomi i vrijeme pojave simptoma sugestivni na neposrednu ili ranu alergijsku reakciju. Sljedeći je korak utvrditi je li pacijent prethodno bio izložen istom cjepivu, te jesu li mu potrebne daljnje doze istog cjepiva u budućnosti.

Kožni testovi

Ako dijete sa sumnjom na alergijsku reakciju na cjepivo treba primiti dodatne doze istog ili srodnog cjepiva, važno je prije davanja cjepiva napraviti kožno testiranje kako bi se ustanovila osjetljivost na određeni alergen, tj. na komponentu cjepiva. Postupak testiranja počinje kožnim ubodnim testom uz korištenje nerazrijeđenog cjepiva. Pozitivna reakcija ukazuje na alergijsku reakciju. Ako je kožni ubodni test negativan, provodi se intradermalni test, u razrjeđenju. Bolesnici s negativnim testom i anamnezom anafilaksije na cjepivo mogu ga primiti u dvije doze. Nakon cijepjenja preporučuje se opservacija u trajanju od 30 – 60 minuta. Ako je kožni test pozitivan, moguće je cijepljenje provesti postupno rastućim dozama u kontroliranim uvjetima, pod nadzorom.¹¹ Testiranje kože može se provesti i za specifične komponente cjepiva koje su potencijalno alergene, kao što su jaja, želatina, lateks i kvasac.

Ekstrakti kvasca, bjelanjak i žumanjak jaja i *Saccharomyces cerevisiae* za *prick* testove dostupni su na tržištu. Ekstrakt želatine može se pripremiti otapanjem jedne čajne žličice zašćerene želatine u prahu bilo koje boje ili okusa u 5 mL fiziološke otopine kako bi se napravila otopina za kožni test. Standardizirani ekstrakti prirodnoga kaučukovog lateksa za testiranje u koži komercijalno su dostupni u mnogim zemljama.

U većini slučajeva kožno testiranje na navedene komponente cjepiva ne bi se trebalo koristiti za „provjeru“ moguće alergije u pacijenata koji imaju poznatu alergiju na sastojak cjepiva, ali nemaju pozitivnu anamnezu glede reakcije nakon cijepjenja. Naime, za veliku većinu tih sastojaka (npr. kokošje jaje, kravlje mlijeko, kvasac ili lateks), reakcije na cjepivo iznimno su rijetke čak i kod pacijenata s poznatom alergijom na

sastojke. Izuzetak su rijetki pacijenti koji imaju potvrđenu alergiju na želatinu, kod kojih je indicirano kožno testiranje na cjepiva koja sadrže želatinu prije njihove primjene.

Mjerenje IgE-a specifičnog za određeni alergen u serumu

Specifični IgE za jaja, želatinu, lateks i kvasac može se izmjeriti u serumu korištenjem komercijalno dostupnih imunotestova. Osjetljivost testova *lateks ImmunoCAP* i metodom *Immulate* približno je 80%.

Djeca koja su bila senzibilizirana na cjepivo ili njegove komponente i koja su doživjela anafilaksiju na cjepivo smiju se ponovno cijepiti samo ako je potrebno. U slučaju prethodne anafilaksije na cjepivo preporučuje se dati alternativno cjepivo, bez sastojka koji je izazvao alergijsku reakciju. Ako to nije moguće, kao što je ranije opisano, nakon testiranja cijepljenje se provodi postupno rastućim dozama uz medicinski nadzor. Primjena cjepiva alergičnoj osobi, čak i prema protokolu sa stupnjevanim dozama, još uvijek nosi rizik od anafilaktičke reakcije i treba se provoditi u specijaliziranim ustanovama, uz nadzor osoblja i opremom za prepoznavanje i liječenje anafilaksije.⁴³ Za cjepivo gdje je uobičajena doza 0,5 mL, primjena stupnjevitih doza cjepiva provodi se u intervalima od 15 minuta po sljedećoj shemi:

- 0,05 mL razrjeđenja 1:10
- 0,05 mL pune doze cjepiva
- 0,10 mL pune doze
- 0,15 mL pune doze
- 0,20 mL pune doze cjepiva.

Zaključak

Cijepljenje je važna mjera koja pomaže u smanjenju širenja, obolijevanja i smrtnosti od zaraznih bolesti. Kao i na sve lijekove, moguć je razvoj alergijske reakcije na cjepivo odnosno na komponente. Reakcije posredovane imunoglobulinom E (IgE) najčešće su uzrokovane sastojcima cjepiva, a ne mikrobnim antigenima. Teške i sistemske alergijske reakcije na komponente cjepiva vrlo su rijetke. Djeca sa sumnjom na alergiju na cjepivo treba uputiti na dodatnu obradu specijalistu alergologu. Sumnja na alergiju na cjepivo ne smije biti izgovor za daljnje izbjgavanje cijepjenja, tim više što se gotovo svako dijete može procijepiti po prilagođenom protokolu uz zanemariv rizik. Zajednička suradnja roditelja i liječnika kao i stalna edukacija mogu pomoći u promjeni stavova o cijepljenju i povećati procijepljenost.

LITERATURA

1. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>
2. Zakon o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti (NN 79/07, NN 113/08, 43/09, 130/17, 114/18, 47/20, 134/20, 143/21)

3. Pravilnik o načinu provođenja imunizacije, seroprofilakse i kemoprofilakse protiv zaraznih bolesti (NN 103/13)
4. Cheng DR, Perrett, KP, Choo S, Danchin M, Buttery JP, Crawford NW. Pediatric anaphylactic adverse events following immunization in Victoria, Australia from 2007 to 2013. *Vaccine*. 2015;33:1602–7.
5. Dreskin SC, Halsey NA, Kelso JM, Wood RA, Hummell DS, Edwards KM *i sur*. International Consensus (ICON): Allergic reactions to vaccines. *World Allergy Organ J*. 2016;9:32.
6. Sampath V, Rabinowitz G, Shah M, Jain S, Diamant Z, Jesenak M *i sur*. Vaccines and allergic reactions: The past, the current COVID-19 pandemic, and future perspectives. *Allergy*. 2021; 76:1640–60.
7. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF *i sur*. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:832.
8. Kelso JM, Greenhawt MJ, Li JT, Nicklas RA, Bernstein DI, Blessing-Morre J *i sur*. Adverse reactions to vaccines practice parameter 2012 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130: 25–43.
9. McNeil MM, DeStefano F. Vaccine-associated hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:463–72.
10. McNeil MM, Weintraub ES, Duffy J, Sukumaran L, Jacobsen SJ, Klein NP *i sur*. Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137: 868–78.
11. Su JR, Moro PL, Ng CS, Lewis PW, Said MA, Cano MV. Anaphylaxis after vaccination reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System, 1990–2016. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143:1465–73.
12. Sampath V, Rabinowitz G, Shah M, Jain S, Diamant Z, Jesenak M *i sur*. Vaccines and allergic reactions: The past, the current COVID-19 pandemic, and future perspectives. *Allergy*. 2021; 76:1640–60.
13. Morris L, Swofford S. Vaccine safety. *Prim Care*. 2020;47:431–41.
14. Spencer JP, Trondsen S, Pawlowski RH, Thomas S. Vaccine adverse events: Separating myth from reality. *Am Fam Physician*. 2017;95:786–94.
15. Stone CA Jr, Rukasin CRF, Beachkofsky TM, Phillips EJ. Immune-mediated adverse reactions to vaccines. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85:2694–705.
16. Kelso JM, Jones RT, Yunginger JW. Anaphylaxis to measles, mumps, and rubella vaccine mediated by IgE to gelatin. *J Allergy Clin Immunol*. 1993;91:867–72.
17. Sakaguchi M, Yamanaka T, Ikeda K, Sano Y, Fujita H, Miura T *i sur*. IgE-mediated systemic reactions to gelatin included in the varicella vaccine. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99:263–4.
18. Sakaguchi M, Inouye S. Systemic allergic reactions to gelatin included in vaccines as a stabilizer. *Jan J Infect Dis*. 2000;53: 189–95.
19. Dreskin SC, Halsey NA, Kelso JM, Wood RA, Hummell DS, Edwards KM *i sur*. International Consensus (ICON): Allergic reactions to vaccines. *World Allergy Organ J*. 2016;9:32.
20. Upton JEM, Hummel DB, Kasprzak A, Atkinson AR. No systemic reactions to influenza vaccination in egg-sensitized tertiary-care pediatric patients. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2012;8:2.
21. Kang JH. Effectiveness and safety of seasonal influenza vaccination in children with underlying respiratory diseases and allergy. *Korean J Pediatr*. 2014;57:164–70.
22. Sampath V, Rabinowitz G, Shah M, Jain S, Diamant Z, Jesenak M *i sur*. Vaccines and allergic reactions: The past, the current COVID-19 pandemic, and future perspectives. *Allergy*. 2021; 76:1640–60.
23. Gerhardt CMB, Castro APBM, Pastorino AC, Dorna MB, Nunes-Santos CJ, Aquilante BP *i sur*. Safety of yellow fever vaccine administration in confirmed egg-allergic patients. *Vaccine*. 2020;38:6539–44.
24. Kattan JD, Konstantinou GN, Cox AL, Nowak-Wegrzyn A, Gimenez G, Sampson HA *i sur*. Anaphylaxis to diphtheria, tetanus, and pertussis vaccines among children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:215–8.
25. Nilsson L, Brockow K, Alm J, Cardona V, Caubet JC, Gomes E *i sur*. Vaccination and allergy: EAACI position paper, practical aspects. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28:628–40.
26. Ball LK, Ball R, Pratt RD. An assessment of thimerosal use in childhood vaccines. *Pediatrics*. 2001;107:1147–54.
27. Kwitken PL, Rosen S, Sweinberg SK. MMR vaccine and neomycin allergy. *Am J Dis Child*. 1993;147:128–9.
28. Henaio MP, Ghaffari G. Anaphylaxis to polymyxin B-trimethoprim eye drops. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016; 116:372. 25.a.
29. Lear JT, English JS. Anaphylaxis after hepatitis B vaccination. *Lancet*. 1995;345:1249.
30. Russell M, Pool V, Kelso JM, Tomazic-Jezic VJ. Vaccination of persons allergic to latex: a review of safety data in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Vaccine*. 2004; 23:664.
31. Zanoni G, Puccetti A, Dolcino M, Simone R, Peretti A, Ferro A *i sur*. Dextran-specific IgG response in hypersensitivity reactions to measles-mumps-rubella vaccine. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:1233.
32. Turner PJ, Southern J, Andrews NJ, Miller E, Erlewyn-Lajunesse M. SNIFFLE Study Investigators. Safety of live attenuated influenza vaccine in atopic children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:376–81.
33. Kelso JM. Administering influenza vaccine to egg-allergic persons. *Expert Rev Vaccines*. 2014;13:1049–57.
34. Turner PJ, Southern J, Andrews NJ, Miller E, Erlewyn-Lajunesse M. SNIFFLE-2 Study Investigators. Safety of live attenuated influenza vaccine in young people with egg allergy: Multicentre prospective cohort study. *BMJ*. 2015;351:h6291.
35. Yang HJ. Safety of influenza vaccination in children with allergic diseases. *Clin Exp Vaccine Res*. 2015;4:137–44.
36. Miller CK, Mendoza JC, Coop CA. Anaphylaxis to MMR Vaccine Mediated by IgE Sensitivity to Gelatin. *Mil Med*. 2020; 185:e1869.
37. Echeverría-Zudaire LA, Ortigosa-del Castillo L, Alonso-Lebrero E, Álvarez-García FJ, Cortés-Álvarez N, García-Sánchez N *i sur*. Consensus document on the approach to children with allergic reactions after vaccination or allergy to vaccine components. *Allergol Immunopathol*. 2015;43:304–25.
38. *Systemic adverse effects of hepatitis B vaccines are rare*. *Prescrire Int*. 2004;13:218–23.
39. Ball R, Braun MM, Mootrey GT. Vaccine adverse event reporting system working group. Safety data on meningococcal polysaccharide vaccine from the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Clin Infect Dis*. 2001;32:1273–80.
40. Greenhawt M, Abrams EM, Shaker M, Chu DK, Khan D, Akin C *i sur*. The risk of allergic reaction to SARS-CoV-2 vaccines and recommended evaluation and management: A systematic review, meta-analysis, GRADE assessment, and international consensus approach. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9:3546–67.
41. Banerji A, Wolfson AR, Wickner PG, Cogan AS, McMahon AE, Saff R *i sur*. COVID-19 vaccination in patients with reported allergic reactions: Updated evidence and suggested approach. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9:2135–8.
42. Turkalj M, Erceg D. Alergijske reakcije na cjepiva. *Liječ Vjesn*. 2012;134:173–7.
43. Kelso JM, Adkinson F Jr, Feldweg AM. Allergic reactions to vaccines. UpToDate. 2023. <https://www.uptodate.com/contents/allergic-reactions-to-vaccines>.